※2011年７月改訂（第２版）
2010年５月全面改訂

日本標準商品分類番号
８７３３３４

貯　　法：室温保存
使用期限：容器，外箱に表示の使用期限内に使用すること
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照
生物由来製品
処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

キット製剤

血液凝固阻止剤

	150単位/mL	200単位/mL	250単位/mL	350単位/mL
承認番号	21900AMX00531	21800AMZ10232	21800AMZ10231	22100AMX02215
薬価収載	2007年７月	2006年７月	2006年７月	2009年11月
販売開始	2007年７月	2006年７月	2006年７月	2009年11月

ヘパリンNa透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」
ヘパリンNa透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」
ヘパリンNa透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」
ヘパリンNa透析用350単位/mLシリンジ20mL「フソー」

Heparin Sodium 150 Units/mL, 200 Units/mL, 250 Units/mL & 350 Units/mL Syringe 20mL ″Fuso″ for Dialysis

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）**】**

⑴出血している患者
血小板減少性紫斑病，血管障害による出血傾向，血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。），月経期間中，手術時，消化管潰瘍，尿路出血，喀血，流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦，頭蓋内出血の疑いのある患者等［出血を助長することがあり，ときには致命的になるおそれがある。］

⑵出血する可能性のある患者
内臓腫瘍，消化管の憩室炎，大腸炎，亜急性細菌性心内膜炎，重症高血圧症，重症糖尿病の患者等［血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。］

⑶重篤な肝障害のある患者［凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので，本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。］

⑷重篤な腎障害のある患者［排泄が障害され，本剤の作用が持続するおそれがある。］

⑸中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者［出血を助長することがあり，ときには致命的になることもある。］

⑹本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

⑺ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者［HITが発現しやすいと考えられる。］（「重要な基本的注意」の項⑹，「その他の注意」 の項⑶参照）

【組成・性状】

1. 組成

ヘパリン Na 透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」は１シリンジ（20mL）中健康な食用獣（ブタ）の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム3,000ヘパリン単位を含む無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，ｐＨ調節剤を含有する。

ヘパリン Na 透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」は１シリンジ（20mL）中健康な食用獣（ブタ）の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム4,000ヘパリン単位を含む無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，ｐＨ調節剤を含有する。

ヘパリン Na 透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」は１シリンジ（20mL）中健康な食用獣（ブタ）の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム5,000ヘパリン単位を含む無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，ｐＨ調節剤を含有する。

ヘパリン Na 透析用350単位/mLシリンジ20mL「フソー」は１シリンジ（20mL）中健康な食用獣（ブタ）の腸粘膜から得たヘパリンナトリウム7,000ヘパリン単位を含む無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
添加物として塩化ナトリウム，ｐＨ調節剤を含有する。

2. 製剤の性状

ヘパリン Na 透析用150単位/mLシリンジ20mL「フソー」，ヘパリン Na 透析用200単位/mLシリンジ20mL「フソー」，ヘパリン Na 透析用250単位/mLシリンジ20mL「フソー」及びヘパリン Na 透析用350単位/mLシリンジ20mL「フソー」はシリンジ（ポリプロピレン製注射筒）入りの無色～淡黄色澄明の水性注射液である。
ｐＨ：5.5～7.1
浸透圧比：0.9～1.1

【効能・効果】

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

【用法・用量】

本剤は通常下記の投与法によって投与されるが，それらは症例又は適応領域，目的によって決定される。
通常本剤投与後，全血凝固時間（Lee-White法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（ＷＢＡＰＴＴ）が正常値の２～３倍になるように年齢，症状に応じて適宜用量をコントロールする。

体外循環時（血液透析）における使用法

人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが，全身ヘパリン化法の場合，通常透析開始に先だって，1,000～3,000単位を投与し，透析開始後は，１時間当り500～1,500単位を持続的に，又は１時間毎に500～1,500単位を間歇的に追加する。局所ヘパリン化法の場合は，１時間当り1,500～2,500単位を持続注入し，体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

⑴本剤は血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり，汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）の治療，血栓塞栓症の治療及び予防，血液透析以外の体外循環装置使用時の血液凝固の防止，血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止目的で投与しないこと。

⑵血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。

⑶脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により，穿刺部位に血腫が生じ，神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し，異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

⑷急に投与を中止した場合，血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

⑸本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要のある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること。（特に血液透析，人工心肺による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある。）

⑹本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT: heparin−induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン−血小板第４因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり，血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し，血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し[1]，適切な処置を行うこと。また，投与終了数週間後に，HITが遅延して発現したとの報告もある。（「重大な副作用」の項3)参照）

2.相互作用

他の薬剤との相互作用は，可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝血療法施行中に新たに他剤を併用したり，休薬する場合には，凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤 ウロキナーゼ ｔ－ＰＡ製剤等		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン ジピリダモール チクロピジン塩酸塩 等		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質 強心配糖体 ジギタリス製剤 ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明

3.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴**重大な副作用**

1)**ショック，アナフィラキシー様症状**：ショック，アナフィラキシー様症状が起こることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，意識低下，呼吸困難，チアノーゼ，蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2)**出血**：脳出血，消化管出血，肺出血，硬膜外血腫，後腹膜血腫，腹腔内出血，術後出血，刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し，適切な処置を行うこと。なお，血液凝固能が著しく低下し，抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には，プロタミン硫酸塩を投与する。

3)**血小板減少，HIT等に伴う血小板減少・血栓症**：本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は，著明な血小板減少と脳梗塞，肺塞栓症，深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞，回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し，血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

⑵**その他の副作用**

	頻　度　不　明
過敏症[注)]	瘙痒感，蕁麻疹，悪寒，発熱，鼻炎，気管支喘息，流涙等
皮　　膚	脱毛，白斑，出血性壊死等
肝　　臓	ＡＳＴ(ＧＯＴ)，ＡＬＴ(ＧＰＴ)の上昇等[2)]
長期投与	骨粗鬆症，低アルドステロン症

注）このような場合には投与を中止すること。

4.高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので，慎重に投与すること。

5.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

6.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7.適用上の注意

⑴ブリスター包装開封後は速やかに使用し，残液は決して使用しないこと。

※⑵**調製時**：本剤は，抗ヒスタミン剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので，混注は避けること。

⑶**投与前**：投与に際しては，感染に対する配慮をすること（必要に応じてエタノール綿等で清拭すること）。

⑷**投与方法**：

シリンジポンプを用いて投与する場合は，下記の点に注意すること。

1)シリンジポンプをセットする際，本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。

2)本シリンジをシリンジポンプに装着する際は，ガスケットとプランジャーに緩み・ガタつきがないことを確認すること。［使用中にプランジャーが外れた場合にサイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。］

3)シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。［正しくセットされていない場合にサイフォニングや逆流が起こるおそれがある。］

4)本シリンジは，**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いる**こと。［血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合，ガスケットがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックからプランジャーが外れ，本剤が急速注入されるおそれがある。］

8. その他の注意

⑴外来透析患者では，穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

⑵コレステロール結晶塞栓症（CCE）は，大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し，微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており，その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが，ヘパリン等の抗凝固療法が誘因となり発症することも報告されている。

⑶HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。(「原則禁忌」の項⑺,「重要な基本的注意」の項⑹参照)

【薬 効 薬 理】

◇血液凝固阻止作用

ヘパリンの抗凝固作用はその分子中の陰イオン基と凝血因子との反応によるものと考えられている[3)]。

ヘパリンの血液凝固過程における主要な作用は，まず第一にプロトロンビンからのトロンビン形成を抑制する作用（抗トロンボプラスチン作用）[4,5)]，ついでフィブリノーゲンのフィブリンへの変換を妨げる作用（抗トロンビン作用）[4,6)]であるが，いずれの作用にもheparin cofactorが必要とされている[5,6)]。

またヘパリンには血小板の粘着及び凝集を抑制する作用もある[3)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム

性　状：白色～帯灰褐色の粉末又は粒で，においはない。水にやや溶けやすく，エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

【取扱い上の注意】

⑴シリンジが破損するおそれがあるため，強い衝撃を避けること。

⑵ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。使用に際しては，開封口からゆっくり開け，バレル部分を持って取り出すこと。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがある。

⑶ブリスター包装及びシリンジに破損等の異常が認められた場合は使用しないこと。

⑷薬液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと。

⑸シリンジ先端のキャップを外す際，バレル部分をしっかりと持ち，キャップを外すこと。その際ルアー先端部に触れないこと。

⑹シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際，プランジャーを回転させないこと（反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ，ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある。）。

⑺注射針等を接続する場合は誤刺に注意し，しっかりと固定すること。

⑻薬液注入前後ともプランジャーを引かないこと。

⑼使用は一回限りとし，使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

⑽シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

◇安定性試験

150単位/mL製剤及び350単位/mL製剤の直接容器包装を用いた加速試験（40℃，相対湿度75%，６ヵ月）の結果，試験項目はいずれも規格範囲内であった[7,8)]。

200単位/mL製剤及び250単位/mL製剤の直接容器包装を用いた長期保存試験（25℃，相対湿度60%，37ヵ月）の結果，試験項目はいずれも規格範囲内であった[9,10)]。

【包　　装】

150単位/mL(3,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)
200単位/mL(4,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)
250単位/mL(5,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)
350単位/mL(7,000単位/20mL) 20mL 10シリンジ(筒) 30シリンジ(筒)

【主要文献及び文献請求先】

1) Thomas, D. et al., Chest, **102**, 1578 (1992)
2) 街　稔　ほか，日本腎臓学会誌，**29**，1491（1987）
3) Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., 1313 (1990)
4) Howell, W. H., Amer. J. Physiol., **71**, 553 (1925)
5) Brinkhouse, K. M. et al., Amer. J. Physiol., **125**, 683 (1939)
6) Quick, A. J., Amer. J. Physiol., **123**, 712 (1938)
7) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料
8) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料
9) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料
10) 扶桑薬品工業株式会社（安定性試験）社内資料

［文献請求先］ 主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

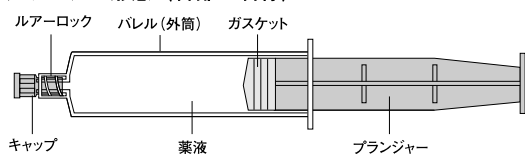
扶桑薬品工業株式会社　研究開発センター　学術部門
〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目３番30号
TEL 06-6964-2763　FAX 06-6964-2706
(9:00～17:30/土日祝日を除く)

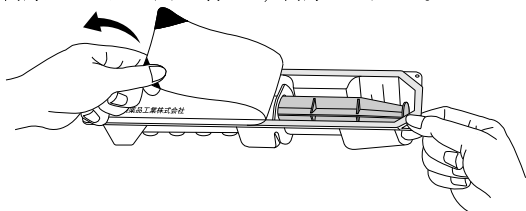
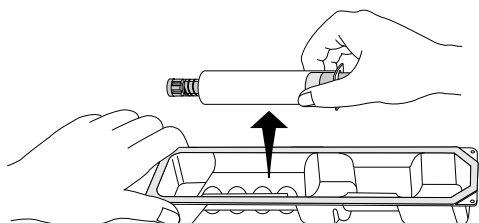
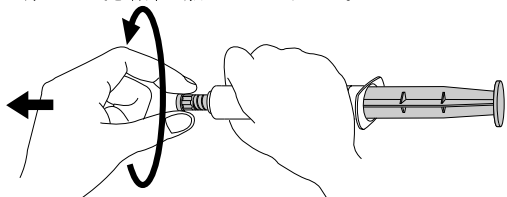
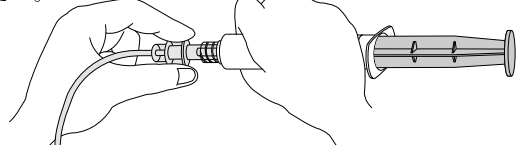
製 造 販 売 元

扶桑薬品工業株式会社
大阪市城東区森之宮二丁目３番11号

DK・311・311B

シリンジの形態（各部の名称）及び使用方法等のイラストは４頁に記載していますのでご参照下さい。

◇シリンジの形態（各部の名称）

◇使用方法

①開封口からゆっくりと剥がし，開封して下さい。

②バレル部分を持って取り出して下さい。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがあります。

③バレル部分をしっかりと持ち，キャップを外して下さい。
その際ルアー先端部に触れないで下さい。

④シリンジ内のエアを除去し，血液回路等に接続し，薬液を注入して下さい。その際必要に応じてエタノール綿等で清拭して下さい。

◇ご注意

本シリンジのプランジャーとガスケットはネジ式構造により接続されているため，プランジャーを反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ，ガスケットからプランジャーが外れるおそれがあります。
シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際，プランジャーを回転させないで下さい。もし緩んでいる場合は，プランジャーを時計回りに回転させて締めて下さい。

Ⓑ